

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-209350

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月3日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>C 0 7 D 239/84  
A 6 1 K 31/505

識別記号

A B A  
A B C  
A B E  
A B G

F I

C 0 7 D 239/84  
A 6 1 K 31/505A B A  
A B C  
A B E  
A B G

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特開平10-13062

(22) 出願日

平成10年(1998) 1月26日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 宮崎和城

茨城県つくば市稲荷前9丁目7番211号

(72) 発明者 高瀬保孝

アメリカ合衆国02146マサチューセッツ州  
ブルック リンフリーマンストリート175  
番

(72) 発明者 佐伯隆生

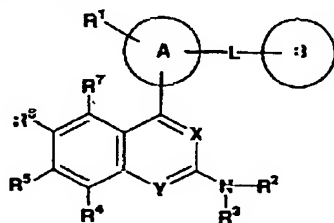
茨城県北利根郡守谷町松前台2丁目9番6  
号

(54) 【発明の名称】 含窒素複素環誘導体およびその医薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ホスホジエステラーゼ4阻害剤として有用な新規な含窒素複素環誘導体、およびそれを含んでなる医薬の提供。

【解決手段】 一般式



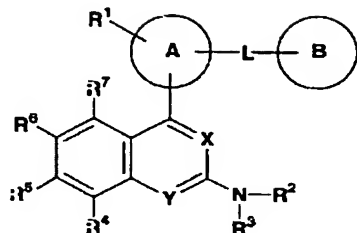
〔式中、環Aは置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式のアリール基、環Bは置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和シクロアルキル基など、R<sup>1</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基など、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい

直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基などを、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などを、Lは単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基などを、XおよびYは互いに同一または相異なって窒素原子などを示す。但し、XとYが同時にC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である場合を除く。〕で示される含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物およびそれらを含んでなる医薬。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

## 【化1】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式のアリール基、環Bは

1) 置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、または

2) 置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和シクロアルキル基、R<sup>1</sup>は

1) 水素原子、  
2) ハロゲン原子、  
3) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、

4) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、または

5) C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはアシル基で置換されていてもよいアミノ基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または相異なって

1) 水素原子、  
2) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、

3) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、  
4) C<sub>2-4</sub>アルケニル基、または

5) アシル基、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は互いに同一または相異なって

1) 水素原子、  
2) ハロゲン原子、

3) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、

4) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、

5) 置換基を有していてもよいアリール基、  
6) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

7) C<sub>3-7</sub>シクロアルコキシ基、  
8) 置換基を有していてもよいアリールアルコキシ基、

9) C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、  
10) ヒドロキシ基、

11) C<sub>1-6</sub>アルキル基もしくはアシル基で置換されていてもよいアミノ基、

12) ニトロ基、  
13) シアノ基、

14) カルボキシル基、または

15) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を示す。また、  
16) 隣り合うR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になってC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されていてもよいアルキレンジオキシ環を形成してもよい。Lは

1) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、  
2) 置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン基、

3) 置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニレン基、  
または

4) 式-E-G-

〔式中、Eは、

a) 酸素原子、

b) 酸化されていてもよい硫黄原子、

c) 置換基を有していてもよい式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-〔式中、mは0または1~6の整数を意味する〕で表されるアルキレン基、

d) 式-CO-で表される基、

e) 式-N(R<sup>8</sup>)-〔式中、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はアシル基を示す〕で表される基、または

f) 式-N(R<sup>9</sup>)-CO-〔式中、R<sup>9</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する〕で表される基を示し、Gは

a) スルホニル基、

b) 式-N(R<sup>10</sup>)-〔式中、R<sup>10</sup>は水素原子、炭素数がC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアシル基を示す〕、または

c) 式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-〔式中、nは0または1~6の整数を意味する〕で示される基を意味する。但し、EおよびGがいずれもアルキレン基である場合は、Lは炭素数1~6のアルキレン基を示す〕で表される基を示す。XおよびYは互いに同一または相異なって、

1) 窒素原子、または

2) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい炭素原子を示す。但し、XとYが同時にC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である場合を除く。〕で示される含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項2】一般式(I)において、環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項3】一般式(I)において、環Aが置換基を有していてもよいピリジン環である請求項1記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項4】一般式(I)において、環Bが置換基を有していてもよくヘテロ原子を含有していてもよい単環式もしくは二環式のアリール基である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項5】一般式(I)において、環Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩

またはそれらの水和物。

【請求項6】一般式(I)において、環Bが置換基を有していてもよい5員もしくは6員不飽和ヘテロ環である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項7】一般式(I)において、環Bが置換基を有していてもよい5員環-6員環、6員環-5員環もしくは6員環-6員環不飽和ヘテロ環である、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項8】一般式(I)において、Lが式-N(R<sup>8</sup>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>は前記と同様の意味を有し、1は0または1~6の整数を意味する〕で表される基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項9】一般式(I)において、Lが式-N(R<sup>8</sup>)-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>および1は前記と同様の意味を有する〕で表される基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項10】一般式(I)において、Lが式-N(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>および1は前記と同様の意味を有する〕で表される基である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項11】一般式(I)において、Lが単結合、メチレン鎖、エチレン鎖、n-プロピレン基、ビニレン鎖またはエチニレン鎖である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項12】一般式(I)において、XおよびYが窒素原子である請求項1ないし11のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項13】一般式(I)において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である請求項1ないし12のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項14】一般式(I)において、R<sup>2</sup>がメチル基またはエチル基であり、かつR<sup>3</sup>が水素原子である請求項1ないし12のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項15】一般式(I)において、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基もしくはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である請求項1ないし14のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項16】一般式(I)において、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>が

いずれも水素原子であり、かつR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同一または相異なってメトキシ基またはエトキシ基である請求項1ないし14のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項17】一般式(I)が、

1) 6,7-ジメトキシ-4-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン、

2) 4-[3-(3-クロロ-4-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン、

3) 6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-ピリジニルカルボニルアミノ)フェニル]キナゾリン、

4) 6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(6-メチルアミノニコチノイルアミノ)フェニル]キナゾリン、

5) 6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3-キノリル)フェニル]キナゾリン、または

6) 6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(5-メチルスルフィニル-3-ピリジル)フェニル]キナゾリンである請求項1記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項18】ホスホジエステラーゼ4阻害作用を有する請求項1ないし17のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項19】請求項1ないし18のいずれか1項に記載の含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を含んでなる医薬組成物。

【請求項20】ホスホジエステラーゼ4阻害作用が治療に有効な疾患の予防・治療剤である請求項19記載の医薬組成物。

【請求項21】炎症性疾患の予防・治療のための請求項19記載の医薬組成物。

【請求項22】関節炎の予防・治療剤である請求項19記載の医薬組成物。

【請求項23】免疫抑制剤としての請求項19記載の医薬組成物。

【請求項24】喘息、自己免疫疾患、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、敗血症、乾癬、骨粗鬆症または糖尿病の予防・治療のための請求項19記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はホスホジエステラーゼ4阻害剤として有用な含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物およびそれらを含む医薬に関する。さらに詳しくは、含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を含む炎症性疾患、喘息、自己免疫疾患、同種移植片拒絶反応、移植片

対宿主疾患、慢性関節リウマチならびに多発性硬化症などの自己免疫疾患、敗血症、乾癬、骨粗鬆または糖尿病の予防・治療剤に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】ホスホジエステラーゼ（以下、PDEと称する）とよばれる一連の分解酵素群は、これまでにPDE 1～PDE 7まで7種類のファミリーの存在が確認されている。そのうちの一つ、ホスホジエステラーゼ4（PDE 4）は、第二メッセンジャー環状アデノシン-3',5'-リン酸（サイクリックAMP）に特異的な酵素であり、サイクリックAMP濃度を分解により制御していることが知られている。生体内でサイクリックAMPは、ホルモンの刺激により増加して特定酵素の生成や代謝機能の調節をするなど多様な生理作用を発揮しており、例えばヒト白血球中では、細胞の活性化と免疫応答性の調節において重要な役割を担っている。このような背景から、近年、PDE 4の生理学的意義が重要視され、サイクリックAMPが関与する種々疾患に対し、PDE 4阻害剤がその予防・治療剤として有効に作用すると期待されている。例えば、PDE 4が肥満細胞・好酸球・単球・マクロファージ・T-リンパ球、上皮細胞、気道平滑筋に広く存在することからPDE 4阻害剤の抗喘息剤としての可能性（Clin. Exp. Allergy, 22巻337-44頁1992年）、さらにはPDE 4阻害剤がTumor-necrosis-factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) 産生を抑制するとの報告（Int. J. Immunopharmacol., 15巻409-13頁1993年、Int. J. Immunopharmacol., 16巻805-16頁1994年）に基づき、関節炎・悪液質・多発性硬化症や敗血症の治療剤としての可能性が示唆される。

#### 【0003】

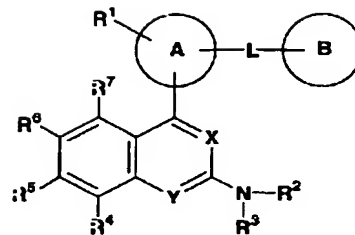
【発明が解決しようとする課題】従来から、PDE 4阻害剤として例えばテオフィリンが知られているが、PDE 4に対する特異性が低く非特異的にPDEファミリーを阻害するため、心脈管系や中枢系などで副作用の問題を生じていた。その他にもPDE 4阻害剤に関する報告がいくつかなされているが、吐気・嘔吐や頭痛など副作用の問題を理由に臨床上有効なPDE 4阻害剤創出には至っていない。このような状況から、より選択性に優れた安全性の高いPDE 4阻害剤の提供が求められている。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情を鑑み、これら種々の炎症性疾患並びに免疫疾患に有効な予防・治療薬の提供を目的として鋭意研究を重ねた結果、新規な構造を有する含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物が優れたホスホジエステラーゼ4阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0005】すなわち、本発明は、一般式

#### 【化2】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式のアリール基、環Bは

- 1) 置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、または
- 2) 置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和シクロアルキル基、R<sup>1</sup>は

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 4) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、または
- 5) C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはアシル基で置換されていてもよいアミノ基、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または相異なって
- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 3) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、
- 4) C<sub>2-4</sub>アルケニル基、または
- 5) アシル基、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は互いに同一または相異なって

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基、
- 4) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、
- 5) 置換基を有していてもよいアリール基、
- 6) ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- 7) C<sub>3-7</sub>シクロアルコキシ基、
- 8) 置換基を有していてもよいアリールアルコキシ基、
- 9) C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、
- 10) ヒドロキシ基、
- 11) C<sub>1-6</sub>アルキル基もしくはアシル基で置換されていてもよいアミノ基、
- 12) ニトロ基、
- 13) シアノ基、
- 14) カルボキシ基、または
- 15) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基を示す。また、
- 16) 隣り合うR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になって

C<sub>1-3</sub>アルキル基で置換 されていてもよいアルキレンジオキシ環を形成してもよい。

Lは

- 1) 置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、
  - 2) 置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニレン基、
  - 3) 置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニレン基、
- または
- 4) 式-E-G-
- 〔式中、Eは、
- a) 酸素原子、
  - b) 酸化されていてもよい硫黄原子、
  - c) 置換基を有していてもよい式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-〔式中、mは0または1～6の整数を意味する〕で表されるアルキレン基、
  - d) 式-CO-で表される基、
  - e) 式-N(R<sup>8</sup>)-〔式中、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はアシル基を示す〕で表される基、または
  - f) 式-N(R<sup>8</sup>)-CO-〔式中、R<sup>8</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する〕で表される基を示し、
- Gは
- a) スルホニル基、
  - b) 式-N(R<sup>10</sup>)-〔式中、R<sup>10</sup>は水素原子、炭素数がC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアシル基を示す〕、または
  - c) 式-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-〔式中、nは0または1～6の整数を意味する〕で示される基を意味する。但し、EおよびGがいずれもアルキレン基である場合は、Lは炭素数1～6のアルキレン基を示す〕で表される基を示す。XおよびYは互いに同一または相異なって、

- 1) 窒素原子、または
- 2) C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい炭素原子を示す。但し、XとYが同時にC<sub>1-3</sub>アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である場合を除く。〕で示される含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物およびそれらからなる医薬に関する。

【0006】本発明は上記に示した通りであるが、好ましくは一般式(I)において、環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；環Bが置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式である不飽和シクロアルキル基である含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物ならびにそれらからなる医薬である。より好ましくは一般式(I)において、環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；環Bが置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式であるアリール基；Lが式-N(R<sup>8</sup>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>は前記と同様の意味を有し、1は0または1～6の整数を意味する〕で表される基、式-N(R<sup>8</sup>)-SO<sub>2</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>は前記と同様の意味を有する〕で表される基、式-N(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-〔式中、R<sup>8</sup>はおよび1は前記と同様の意味を有する〕で表される基、式-C

O-N(R<sup>10</sup>)-〔式中、R<sup>10</sup>は前記と同様の意味を有する〕で表される基、C<sub>1-6</sub>アルキレン基、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基、C<sub>2-6</sub>アルキニレン基、または単結合；XおよびYがいずれも窒素原子である含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物ならびにそれらからなる医薬である。さらに好ましくは一般式(I)において、環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；環Bが置換基を有していてもよいベンゼン環、または単環もしくは二環式である含窒素不飽和シクロアルキル環；Lが式-NH-CO-で表される基、式-CO-NH-で表される基、式-NH-SO<sub>2</sub>-で表される基、単結合、メチレン鎖、エチレン鎖、ビニレン鎖またはエチニレン鎖；XおよびYがいずれも窒素原子；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>がいずれも水素原子であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が同一または相異なってハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリール基、またはアリールアルコキシ基である含窒素複素環誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物ならびにそれらからなる医薬である。

【0007】本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

【0008】次に本明細書中で使用される語句について詳細な説明をする。一般式(I)中、環Aの定義における「置換基を有していてもよい」とは、例えば、水酸基；チオール基；ニトロ基；モルホリノ基；チオモルホリノ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトリル基；アジド基；ホルミル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基；ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基；エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基；低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基；フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ハロゲノエチル基などのハロゲノアルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基；グアニジノ基；ホルムイミドイル基；アセトイミドイル基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基；メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基；カルバミド基；アセチル基などのアルカノイル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基；ジメチ

ルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基；アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノエチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチキシ基、シクロヘキサノキシ基などのシクロアルコキシ基；フェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などのアリールアルコキシ基；ベンジルオキシメチルオキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第4級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ビリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ビリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシル基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、ブロモフェニル基などのハロゲンアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。以下本明細書において、「置換基を有していてもよい」または「置換基を有していてもよい」の意味は前記定義に同様である。

【0009】「ヘテロ原子を有していてもよい」におけ

るヘテロ原子とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、水銀などを意味し、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子であり、より好ましくは窒素原子である。以下本明細書において、「ヘテロ原子を有していてもよい」におけるヘテロ原子とは上記意味に同様である。

【0010】単環もしくは二環式のアリール基とは、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ベンゾシクロオクテンなどを意味する。以下本明細書において、アリール基とは前記意味に同様である。

【0011】「置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式のアリール基」における「ヘテロ原子を有していてもよい単環もしくは二環式のアリール基」とは、前記定義と同様の意味を有するアリール基の1～4個の炭素原子いずれかが前記意味のヘテロ原子であってよいアリール基を意味し、かかるヘテロアリール基を具体的に例示すると、ビリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピラン、イソチアゾール、イソキサゾール、フラザン、インドリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、アテリジン、ベンゾチオフェン、イソベンゾフラン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、ペンスイミダゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、ピリドピリミジンなどが挙げられ、好ましくはビリジン、ピリミジン、イミダゾール、キノリンなどである。「置換基を有していてもよく」とは、該アリール基およびヘテロアリール基が前記定義に同じ意味の置換基を有していてもよいことを意味する。以下本明細書において、ヘテロアリール基とは前記意味に同様である。

【0012】一般式(I)中、環Bにおける「置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」におけるシクロアルキル基とは、具体的に例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの3～7員環を意味し、かかるシクロアルキル基は前記定義に同じ意味の置換基を有していてもよい。以下本明細書において、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基とは上記意味に同様である。

【0013】「ヘテロ原子を有していてもよい」とは、前記シクロアルキル基における1～4個の炭素原子いずれかが前記意味のヘテロ原子であってもよいことを意味し、かかるヘテロアルキル環を具体的に例示すると、アジリジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルフォリン、オキシラ

ン、オキサチオランなどがあげられ、該ヘテロアルキル環は前記定義に同じ意味の置換基を有していてもよい。

【0014】「置換基を有していてもよくヘテロ原子を有していてもよい単環式もしくは二環式の不飽和シクロアルキル基」における不飽和シクロアルキル基とは、前記定義に同じ意味のシクロアルキル基が炭素-炭素二重結合を有していてもよいことを意味し、具体的に例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどの単環もしくは二環式のシクロアルケニル基、または前記定義に同じ意味を有する単環もしくは二環式のアリール基などがあげられる。「ヘテロ原子を有していてもよい」とは、かかる不飽和シクロアルキル基が前記定義に同じ意味のヘテロ原子を有していてもよいことを意味し、具体的に例示すると、前記定義に同じ意味のヘテロアリール基、フタリイミド、スクシンイミドなどの不飽和縮合環などがあげられ、さらにかかる不飽和ヘテロアルキル環は前記定義に同じ意味の置換基を有していてもよい。

【0015】一般式(I)中、R<sup>1</sup>における「ハロゲン原子で置換されていてもよい」におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。以下、本明細書中において、ハロゲン原子とは上記意味と同様である。

【0016】「直鎖状もしくは分子鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基などの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味し、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基、t-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル

基、n-プロピル基、i-プロピル基、t-プロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基である。以下、本明細書中において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」または「直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基」の意味は前記意味と同様である。

【0017】「ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記C<sub>1-6</sub>アルキル基の炭素原子のいずれかが前記定義に同じハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味し、具体的に例示すると、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、2-ブロモエチル基、3-ブロモプロピル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4-クロロブチル基、1,1-ジメチル-3-クロロエチル基、2,2-ジメチル-4-ブロモブチル基などがあげられる。以下、本明細書中において、「ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分子鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、上記意味と同様である。

【0018】「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」におけるC<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、前記定義における直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-6</sub>アルキル基に対応するアルコキシ基であり、具体的に例示すると、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基などがあげられる。さらにかかるアルコキシ基の炭素原子のいずれかは前記定義に同じハロゲン原子で置換されていてもよく、具体的には例えば、トリフルオロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、1,2-ジクロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、3-ブロモプロピルオキシ基、3,3,3-トリフルオロプロピルオキシ基、4-クロロブチルオキシ基、1,1-ジメチル-3-クロロエトキシ基、2,2-ジメチル-4-ブロモブチルオキシ基などがあげられる。以下、本明細書中において、「ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記意味と同様である。

【0019】「C<sub>1-6</sub>アルキル基もしくはアシル基で置換されていてもよい」におけるアシル基とは、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピ

バロイル基、ヘキサノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、クロロホルミル基、ヒバロイル基、オキザロ基、メトキサリル基、エトキサリル基、ベンゾイル基などがあげられる。以下、本明細書中において、アシル基とは上記意味と同様である。

【0020】「 $C_{1-6}$ アルキル基またはアシル基で置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基とは、前記意味に同じ $C_{1-6}$ アルキル基もしくは前記意味に同じアシル基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、具体的には例えば、N-ホルミルアミノ基、N-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ヒバロイルアミノ基、N-ベンゾイルアミノ基、N-メチル-N-ホルミルアミノ基、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ基、N-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-(n-プロピル)アミノ基、N-(i-プロピル)アミノ基、N-(t-ブチル)アミノ基などがあげられる。以下、本明細書中において、「 $C_{1-6}$ アルキル基もしくはアシル基で置換されていてもよいアミノ基」とは上記意味と同様である。

【0021】一般式(I)中、 $R^2$ および $R^3$ の定義における、「ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{3-7}$ シクロアルキル基」および「アシル基」の意味は、前記定義における意味に同じである。

【0022】「 $C_{2-4}$ アルケニル基」とは、具体的に例えば、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-プロペン-2-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基などを意味する。

【0023】一般式(I)中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ の定義における、「ハロゲン原子」、「ハロゲン原子で置換されていてもよい直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{3-7}$ シクロアルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」および「 $C_{1-6}$ アルキル基またはアシル基で置換されていてもよいアミノ基」の意味は、前記定義における意味に同じである。

【0024】「 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ基」とは、前記定義における $C_{3-7}$ シクロアルキル基に対応するシクロアルコキシ基であり、具体的に例示すると、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などがあげられる。

【0025】「アリールアルコキシ基」とは前記定義に同じ意味のアリール基で置換されていてもよい前記定義に同じ意味のアルコキシ基を意味し

【0026】「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、前記定義における $C_{1-6}$ アルキル基に対応するアルキルチオ基であり、具体的に例示すると、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、sec-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチ

ルチオ基、t-ブチルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基などがあげられる。

【0027】「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、前記定義における $C_{1-6}$ アルコキシ基に対応するアルコキシカルボニル基であり、具体的に例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、sec-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、2-エチルプロポキシカルボニル基などがあげられる。

【0028】「隣り合う $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になって $C_{1-3}$ アルキル基で置換されていてもよいアルキレンジオキシ環を形成してもよい」とは、置換基 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ のうち互いに隣接する置換基が連結して $-O-(CH_2)_n-O-$ 〔nは1〜3の整数〕で示される環を形成してもよいことを意味し、かかる環はベンゼン環の炭素原子とともに5〜7員環を形成する。具体的には例えば、5員環である2,4-メチレンジオキシ環、6員環である2,5-エチレンジオキシ環、7員環である2,6-プロピレンジオキシ環などがあげられる。これらアルキレンジオキシ環はさらに $C_{1-3}$ アルキル基で置換されていてもよく、ここで $C_{1-3}$ アルキル基とは前記定義中の直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{1-6}$ アルキル基における $C_{1-3}$ アルキル基に対応し、具体的に例示すると、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、sec-プロピル基などがあげられる。

【0029】一般式(I)中、Lの定義における「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基」におけるアルキレン基とは、直鎖状の $C_{1-6}$ 飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される二価の基をいう。具体的に例示すると、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などがあげられ、好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基であり、より好ましくはメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基であり、さらに好ましくはメチレン基、エチレン基である。

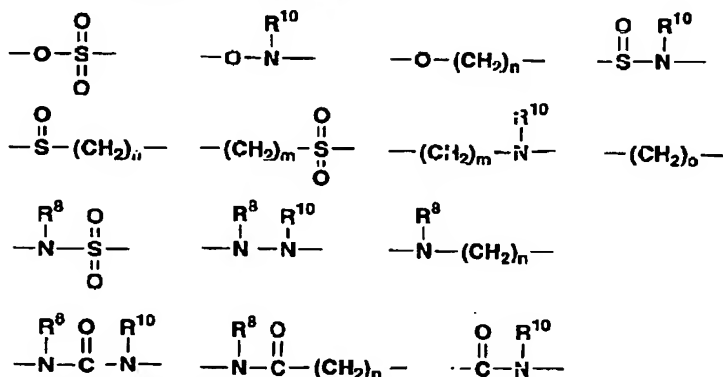
【0030】「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基」におけるアルケニレン基とは、前記アルキレン基と同様に、炭素-炭素二重結合直鎖状の $C_{2-6}$ 不飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される二価の基をいう。具体的に例示すると、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などがあげられ、好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン



基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基である。

【0031】「置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基」におけるアルキニレン基とは、同様に炭素-炭素三重結合を有する直鎖状の $C_{2-6}$ 不飽和炭化水素の両鎖端の炭素原子から水素原子を1個ずつ除いて誘導される二価の基をいう。具体的に例示すると、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などがあげられ、好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、である。

【0032】式-E-GにおけるEの定義は、a) 酸素原子、b) 酸化されていてもよい硫黄原子、c) 置換基



【0033】但し、EおよびGがいずれもアルキレン基である場合、Lは前記定義に同じ意味の $C_{1-6}$ アルキレン基を表す。

【0034】前記定義においてmが0の場合、Eは単結合となり環AとGが直接結合する。nが0の場合、Gは単結合になり環BとEが直接結合する。mおよびnが同時に0になる場合はLが全体で単結合を表し、環Aと環Bが直接結合する。Lは環Aおよび環Bのいずれの位置に結合していてもよいが、環Aに結合する場合、好ましくはキナゾリン誘導体における環Aの3位または4位、より好ましくは3位に結合するのがよい。

【0035】一般式(I)中、XおよびYは「同一または相異なって、1) 窒素原子、または2)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい炭素原子」である。ここで「 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい」とは、前記定義に同じ意味の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいことを意味する。

【0036】但し、以上においてした一般式(I)の定義からは、XとYが同時に $C_{1-3}$ アルキル基で置換されていてもよい炭素原子であるキナゾリン誘導体もしくはその塩またはそれらの無水物は除かれる。この場合の $C_{1-3}$ アルキル基とは、前記定義における $C_{1-6}$ アルキル基のうち $C_{1-3}$ アルキル基に対応するアルキル基を意味す

る。有していてもよい式 $-(CH_2)_m-$ 〔式中、mは0または1~6の整数を意味する〕で表されるアルキレン基、d) 式 $-CO-$ で表される基、e) 式 $-N(R^8)-$ 〔式中、 $R^8$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基又はアシル基を示す〕で表される基、またはf) 式 $-N(R^9)-C(O)-$ 〔式中、 $R^9$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する〕で表される基であり、Gの定義は、a) スルホニル基、b) 式 $-N(R^{10})-$ 〔式中、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基またはアシル基を示す〕、またはc) 式 $-(CH_2)_n-$ 〔式中、nは0または1~6の整数を意味する〕で示される基を意味する〕で表される基である。すなわち、具体的に例示すると、以下の構造があげられる。

【化3】

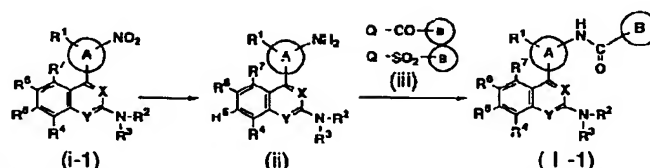
る。

【0037】本発明において塩とは、具体的に例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸との塩；酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機スルホン酸との塩；アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、などのアミノ酸との塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、プロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属との塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属との塩などがあげられる。

【0038】本発明にかかる医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人として1日あたり、約30 $\mu$ g~10g、好ましくは100 $\mu$ g~5g、さらに好ましくは100 $\mu$ g~100mgであり、1日1回から数回に分けて投与する。本発明にかかる化合物の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与

でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの製剤として投与することができる。これらの製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキ

#### 製造方法 1



式中のX、Y、R<sup>1</sup>~R<sup>7</sup>、環A、環BおよびLの意味は前記定義に同じである。Qは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、水酸基などを意味する。製造方法1では、還元反応によりニトロ基を有する(i-1)からアミン体(ii)を製造し、(ii)を例えばアシル化するなどして(I-1)を得ることができる。(i-1)から(i-1)を得る還元反応は、例えば触媒を用いた接触水素化、鉄などの金属及び金属塩による還元、または水素化ホウ素ナトリウムなどとルイス酸または金属塩を組み合わせた金属水素錯化合物などで行うことができるが、接触水素化によっても安定な置換基を有している場合は常法による接触水素化がもっとも好ましい。接触水素化の場合、触媒としては反応を進行させるあらゆる金属触媒を用いることができ、例えば10%パラジウムカーボン粉末(含水品)などがあげられ、かかる溶媒としては反応に影響を与えないあらゆるもの、例えばエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、またはそれらの混合溶媒などがあげられる。トリエチルアミンなどの三級アミンを添加することにより、より好ましい結果を得ることもできる。(i-1)が接触水素化に適さない置換基を有する場合、鉄などの金属による還元が好ましい。(ii)と(iii)の反応が例えばアシル化の場合、対応するカルボニルクロリド誘導体またはカルボン酸誘導体をピリジンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウムなどの塩類のいずれかの塩の存在下、室温から60℃でおよそ0.5-6時間反応

シエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

【0039】

【発明の実施の形態】一般式(I)で表される化合物は例えば次のようにして製造することができる

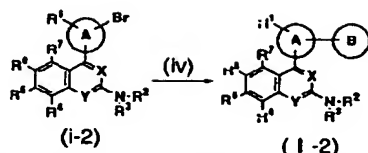
【化4】

させて行うことができる。かかる反応の溶媒としては、例えばテトラヒドロフランまたは1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、それらの混合溶媒などがあげられ、無溶媒中においても可能である。(ii)とカルボン酸誘導体とを脱水縮合剤および場合によりトリエチルアミンなど三級アミンの存在下で反応させても(I-1)を製造することができる。かかる場合1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを添加することにより、より好ましい結果を得ることができる。脱水縮合剤としては、例えばN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどがあげられ、溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノンなどがあげられる。(I-1)は、(iii)がアルキルハライド誘導体である場合はアルキルアミノ誘導体として、(i-ii)がスルホニルクロリド誘導体である場合はスルホンアミド誘導体として、(iii)がイソシアナート誘導体である場合はウレイド誘導体として、(iii)が2、5-ジメトキシテトラヒドロフラン誘導体である場合はピロリル誘導体として、(iii)がフタリックカルバルデヒド誘導体である場合はイソインドニル誘導体として製造することができる。

【0040】

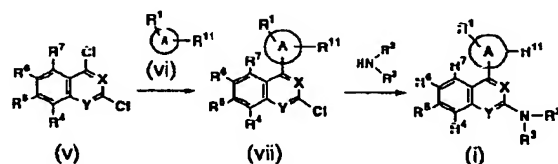
【化5】

## 製造方法2



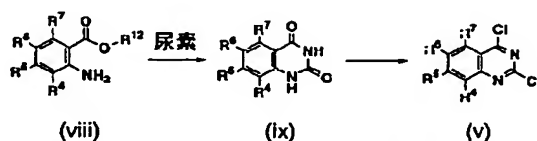
(I)は製造方法2によっても製造することができる。  
(iv)はBに対応するボロン酸、ジアルコキシボラン、ジアルキルボラン、トリアルキルスズ誘導体、または対応するアルケン、または対応するアルキンを意味する。本法は、(i-2)を触媒の存在下で(iv)と反応させることによって行う方法である。かかる反応は、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などの有機溶媒と2M炭酸ナトリウム水溶液の二相系溶媒、ジメチ

## 製造方法3



製造方法3は、(v)を触媒の存在下で(vi)のボロン酸、ジアルコキシボラン、ジアルキルボランまたはトリアルキルスズ誘導体と反応させて(vii)を製造し、この(vii)をアミンと反応させることにより行うことができる。  
(v)と(vi)の反応における触媒は0価または2価のパラジウム錯体が好ましく、例えばテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムなどがあげられる。かかる反応は有機溶媒と2M炭酸ナトリウム水溶液の二相系溶媒中、窒素気流下、約40-80℃でおよそ1-24時間反応させることにより行うことができるが、かかる有機溶媒としては反応に影響を与えないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒があげられる。(vii)とアミンの反応は常法により無溶媒または溶媒中、約60-180℃でおよそ1-24時間反応させることを行うことができ、溶媒としては反応に影響を与えないあらゆるものを用いるこ

## 製造方法4



(viii)の-OR<sup>12</sup>は脱離基を形成する。製造方法4では、(viii)と尿素との反応から得られる(ix)を塩素化試薬で処理することにより(v)を製造することができる。  
(viii)から(ix)を得る反応は無溶媒中またはN-メチル-2-ピロリジノンなどの溶媒中で行うことができる。(i

ルホルムアミドおよびトリエチルアミンの混合溶媒など、反応に影響を与えないあらゆる溶媒を用いることができ、窒素気流下、約40-80℃でおよそ1-24時間反応させることにより行われる。(i-2)から(I-2)を製造する反応における触媒としては、反応を進行させるあらゆるパラジウム錯体を用いることができるが、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムまたはビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウムジクロリドなどが好ましい。場合によりヨウ化銅などを添加することにより、より好ましい結果を得ることができる。これら製造方法1および2における(i-1)および(i-2)は、例えば以下の製造方法3により製造することができる。

【0041】

【化6】

とができる。具体的には例えばイソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランまたは1、4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、またはそれらの混合溶媒などがあげられる。(vii)とアミンの反応は更に、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウムなどの塩類やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの三級アミンを添加することにより、より好ましい結果を得ることができ、もっとも好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBUなどの三級アミンである。製造方法3における(v)はXおよびYがいずれも窒素原子である場合、以下の製造方法4により製造することができる。

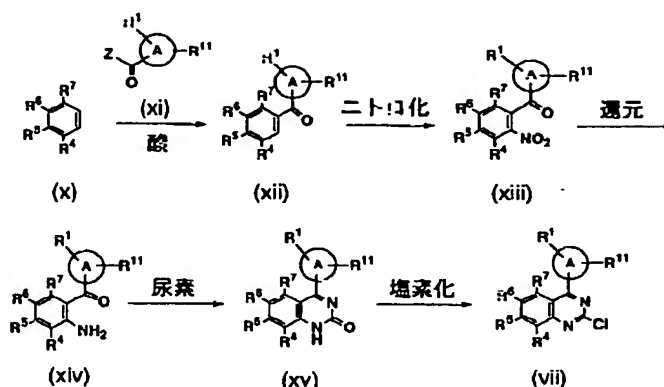
【0042】

【化7】

x)から(v)を得る反応における塩素化試薬としては例えばオキシ塩化リン、五塩化リンなどがあげられ、反応は例えばジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミン、N,N-ジメチルホルムアミドなど、反応に影響を与えないあらゆるものを用いることができる。

【0043】また、製造方法3における(vii)は、XおよびYがいずれも窒素原子である場合、以下の製造方法5  
製造方法5

5により製造することができる。  
【化8】

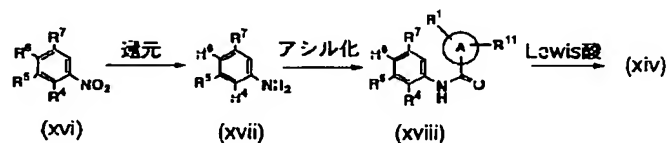


(xi)のR<sup>11</sup>はニトロ基、臭素原子を示す。(x)と(xi)のカップリングはルイス酸などの酸を用いて、反応に影響を与えないあらゆる溶媒中で行われる。(xi)は置換基を有してもよいアリールカルボニルハライドまたはそのカルボン酸誘導体、または置換基を有してもよいヘテロアリールカルボニルハライドまたはそのカルボン酸誘導体を表し、かかるルイス酸としては四塩化スズが最などを用いることができる。また溶媒としては例えばジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒があげられる。(xiii)は(xii)を硝酸、硝酸と硫酸よりなる混酸、硝酸ナトリウムや硝酸銅などの金属硝酸塩、硝酸アセチルまたはニトロニウムテトラフルオロボレートなどのニトロニウム塩などのニトロ化剤によりニトロ化して得る。かかるニトロ化剤としては特に硝酸銅が好ましい。また、かかる溶媒としては、無水酢酸など反応を進行させるあらゆるもの

を用いることができる。(xiii)から(xiv)を得る還元反応は、製造方法1における(i-1)の還元反応と同様の方法により行うことができる。(xiv)と尿素の反応は無溶媒または溶媒中、溶解または懸濁して、約150-200℃でおよそ1-6時間加熱することにより行うことができる。かかる溶媒としては、例えばN-メチル-2-ピロリジノンなどが好ましい。(xv)から(xvi)を得る反応は、常法により(xv)をオキシ塩化リン、五塩化リン、などで処理することにより行うことができる。かかる溶媒としては反応に影響を与えないあらゆるものを用いることができるが、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミン、N、N-ジメチルホルムアミドがあげられる。  
【0044】製造方法5の(xiv)は以下の製造方法6によっても製造可能である。

【化9】

#### 製造方法6



(xvii)は(xvi)を前記と同様の方法で還元することにより得ることができ、次いで(xvii)を対応するカルボニルクロリド誘導体またはカルボン酸誘導体でアシル化して(xviii)を得ることができる。かかるアシル化反応は製造方法1に記載した(ii)から(I)を製造するアシル化反応と同様の方法で行うことができる。(xviii)から(xiv)を得る反応は(xviii)の転移反応により行うことができる。かかる転移反応は(xviii)を塩化アルミニウムなどのルイス酸と共に無溶媒または溶媒中で約180-250℃でおよそ0.1-2時間反応させることにより行うことができる。かかる溶媒としては反応に影響を与えないあらゆるものを用いることができる。

【0045】以上の反応終了後、所望により通常処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

【0046】本発明にかかる化合物の薬理作用は以下の試験方法により確認した。

#### 【試験例1】

PDE4阻害作用：ヒト胎盤のmRNAからPCR法によりPDE4Dをクローニングし、alternative splice site以降のcDNA (Mol. Cell. Biol., 13, 6558, 1993)をBHK細胞にて発現させた。BHK細胞の内因性のPDE4活性に比べ100倍以上の活性を発現する

クローンを2クローン得て、その一つを大量培養し、ホモジェネートをPDE 4の酵素源として用いた。上記ホモジェネートに50mM Tris-HCl (pH8.0)、0.1mM EGTA、0.1mM MgCl<sub>2</sub>、1μM [<sup>3</sup>H]-cGMP (100,000dpm/tube) または、1μM [<sup>3</sup>H]-cAMP (100,000dpm/tube) を添加し、その0.2mlを化合物存在下または非存在下で30℃、10~20分間インキュベートした。95℃で1.5分インキュベートして酵素反応を止め、氷冷後、50μlのnucleotidase (10units/ml) を加え30℃で10分インキュベートした。反応混合液に550μlのAG1-X2 resin slurry (H<sub>2</sub>O:resin=2:1) を添加し、4℃で10分放置した後、遠心 (10,000rpm、2.5分、4℃) し、上清の450μlの放射能を測定した。活性はIC<sub>50</sub>値 (酵素活性の50%を阻害する化合物濃度) で比較した。IC<sub>50</sub>は、基質であるcAMP濃度と化合物濃度を対数プロットすることにより求めた。表1に示す結果は3回の平均である。なお、化合物は最初DMSOに溶かしてから前記bufferで希釈して使用した。

【0047】

【表1】

実施例番号	PDE4阻害 IC <sub>50</sub> (nM)
2	8.5
14	4
17	4.2
18	1.4
21	2.2
30	2.6
31	2.5
32	2.6
34	3.1
44	2.5
45	0.72
49	1.1
b1	3.2
b2	1.8
b3	0.63
b4	1.7
b6	1.2
b8	2.8

【0048】〔試験例2〕

TNF産生阻害作用：ヒト末梢血をヘパリン (1%) 採血し、遠心分離 (室温にて1000rpm、10分) により多血小板血漿を除去し、除去した容量と同量のpenicillin (100unit/ml) およびstreptomycin (100μg/ml) 含有 (以下「p.s」) Hank's balanced salt solution (HBSS) を加え混合した。その3/5容量のFicoll-paque (Pharmacia) を下層に重層して1500rpmで30分間室温にて遠心分離し、単核球画分を分取した。得られた単核球画分をp.s含有HBSSで2回洗浄した後、p.s含有RPMI1640 (10%FCS含有) で2~4x10<sup>6</sup> cells/mlの細胞密度の細胞浮遊液として調製した。調製した細胞浮遊液400μlを48穴培養プレートに添加し、50μlのLPS (100ng/ml of saline) 溶液と50μlの各種濃度に調製した化合物溶液を加えて、5% O<sub>2</sub> 混合空気注入下37℃で培養した。18~24時間後、培養緩衝液を分取して細胞から遊離したTNFαをELISAキット

(Amasham) を用いて測定した。化合物のTNFα産生抑制作用は、化合物濃度の対数値とTNFα産生量 (対照に対する%) をプロットしてIC<sub>50</sub>値を求めた。なお、TNFα産生量は、化合物を添加しない群 (control) のTNFα産生量からLPSと化合物を添加しない群 (basal) のTNFα産生量を差し引いたものを対照 (100%) とした。結果を表2に示す。化合物は、10mMになるようにDMSOに溶解した後、最終濃度の1000倍濃度のDMSO溶液を調製し、最終濃度の10倍濃度の溶液を10%FCSとp.s含有RPMI1640で希釈して調製した。なお、control群とbasal群には、化合物溶液のかわりにp.s含有RPMI1640 (1%DMSO、10%FCS) を添加した。basal群には、LPS溶液のかわりに生理食塩水を添加した。

【0049】

【表2】

実施例番号	TNFα阻害 IC <sub>50</sub> (nM)
2	4.7
14	1.6
18	3.3
32	2.3
49	1.7

【0050】

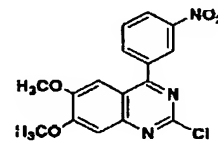
【発明の効果】以上の結果より、本発明にかかる化合物がPDE 4阻害剤として有用であり、また該阻害作用に基づいてTNFα阻害剤としても有用であることが示された。本発明にかかる化合物は、関節炎、慢性関節リウマチ、喘息などの炎症性疾患、自己免疫疾患、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主疾患などの免疫疾患、多発性硬化症などの中枢疾患、敗血症、乾癬、骨粗鬆症または糖尿病など、サイクリックAMPまたはTNFαが関与する疾患の予防・治療剤として極めて有用であると期待される。

【0051】以下、具体的な製造例および実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

【0052】製造例1

2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン

【化10】



3,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン3.16g、3-ニトロフェニルボロン酸2.04g及びテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム1.00gをトルエン200ml及び2M炭酸ナトリウム水溶液100mlの混合溶媒に懸濁し、窒素気流下にて60℃で15時間攪拌した。有機層を分取し水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製分離した。エタノールから再結晶し標記化合物3.50gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.80 (1H, dd, J = 8.2, 7.7 Hz), 8.16 (1H, ddd, J = 7.7, 1.6, 1.2 Hz), 8.44 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 1.2 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 2.1, 1.6 Hz).

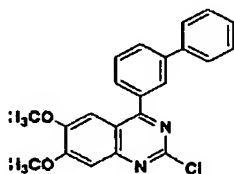
融点 228-230°C

MASS 346 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0053】製造例2

4-(3-ビフェニル)-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン

【化11】



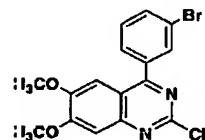
3-ブロモビフェニルよりJ. Org. Chem., 56, 3763 (1991)の方法に従い得た3-ビフェニルボロン酸1.45及び3,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン1.50gより製造例1と同様にして標記化合物1.84gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.91 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, m), 7.73 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.00 (1H, t, J = 1.6 Hz).

#### 【0054】製造例3

4-(3-ブロモビフェニル)-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン

【化12】



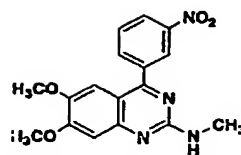
3,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン2.59g及び3-ビフェニルボロン酸402mgより製造例1と同様にして標記化合物300mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.70 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.0 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

#### 【0055】製造例4

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン

【化13】



製造例1で得た2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン2.50g、メチルアミン塩酸塩4.89g及びトリエチルアミン11.0gを1-メチル-2-ピロリジノン25mlに懸濁し、封管中130°Cで18時間攪拌した。酢酸エチル及びテトラヒドロフランを加え、水で5回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製分離した。テトラヒドロフラン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物1.89gを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 8.0 Hz), 8.07 (1H, ddd, J = 8.0, 1.8, 1.1 Hz), 8.39 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 1.1 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.1, 1.8 Hz).

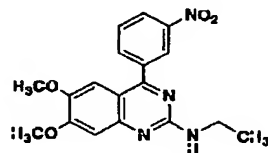
融点 218-220°C

MASS 341 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0056】製造例5

6,7-ジメトキシ-2-エチルアミノ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン

【化14】



2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン500mg及びエチルアミン塩酸塩1.18gより製造例4と同様にして標記化合物183mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.11 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.2, 7.7 Hz), 8.06 (1H, ddd, J = 7.7, 1.6, 1.1 Hz), 8.39 (1H, ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.2, 1.6 Hz).

融点 164-166°C

MASS 355 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0057】製造例6

2-シクロプロピルアミノ-6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン

【化15】



2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン500mg及びシクロプロピルアミン塩酸塩414mgより製造例4と同様にして標記化合物134mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.62 (2H, m), 0.89 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 7.7 Hz), 8.07 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.1 Hz), 8.39 (1H, ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.2, 1.4 Hz).

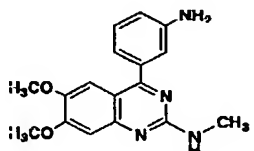
融点 140-142°C

MASS 367 (MH<sup>+</sup>)

【0058】製造例7

4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化16】



製造例4で得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3-ニトロフェニル)キナゾリン1.83g、10%パラジウム-カーボン粉末(含水品)200mg及びトリエチルアミン1.44gをエタノール10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で15時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:3)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物1.22gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.78-3.84 (5H, m), 4.03 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 6.82 (1H, dd, J = 7.9, 2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.2, 1.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz).

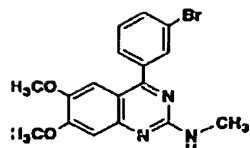
融点 197-199°C

MASS 311 (MH<sup>+</sup>)

【0059】製造例8

4-(3-ブロモフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化17】



製造例3で得た4-(3-ブロモフェニル)-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン1.50g及び40%メチルアミンメタノール溶液15mlをイソプロパノール20ml及びテトラヒドロフラン20mlの混合溶媒に懸濁し、封管中130°Cで9時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製分離した。ヘキサン-クロロホルムから再結晶し標記化合物1.39gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.15 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.62 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.0 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

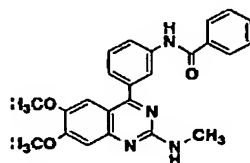
融点 246-248°C

MASS 374, 376 (MH<sup>+</sup>)

【0060】実施例1

4-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化18】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン310mg、ベンゾイルクロリド155mg及びピリジン119mgをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、室温で30分間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水で3回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:3)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物343mgを黄色結晶として得た。

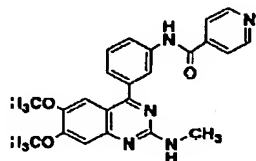
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.88 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.12 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.48-7.59 (5H, m), 7.79 (1H, ddd, J = 7.7, 2.0, 1.6 Hz), 7.86-7.91 (2H, m), 7.96 (1H, br s), 8.00 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

融点 201-203°C

MASS 415 (MH<sup>+</sup>)

## 【0061】実施例2

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-ピリジンカルボニルアミノ)フェニル]キナゾリン  
 【化19】



イソニコチノイルクロリド196mgより実施例1と同様にして標記化合物220mgを淡黄色結晶として得た。

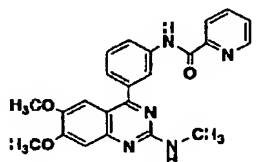
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.86 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.13 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.52-7.58 (2H, m), 7.71 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 6.7, 2.2, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.5, 1.0 Hz), 8.11 (1H, br s), 8.79 (2H, dd, J = 4.4, 1.7 Hz).

融点 228-230°C

MASS 416 (MH<sup>+</sup>)

## 【0062】実施例3

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(2-ピリジンカルボニルアミノ)フェニル]キナゾリン  
 【化20】



ピコリノイルクロリド196mgより実施例1と同様にして標記化合物298mgを淡黄色結晶として得た。

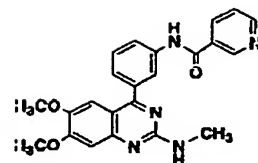
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.16 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.47-7.53 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 7.7 Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz), 8.30 (1H, ddd, J = 7.9, 1.3, 0.9 Hz), 8.62 (1H, ddd, J = 4.4, 1.6, 0.9 Hz), 10.16 (1H, br s).

融点 175-177°C

MASS 416 (MH<sup>+</sup>)

## 【0063】実施例4

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3-ピリジンカルボニルアミノ)フェニル]キナゾリン  
 【化21】



ニコチノイルクロリド196mgより実施例1と同様にして標記化合物263mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.76 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.47-7.62 (3H, m), 7.90 (1H, ddd, J = 7.2, 2.2, 0.7 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 2.2, 1.4 Hz), 8.32 (1H, ddd, J = 7.7, 2.2, 1.6 Hz), 8.78 (1H, d, J = 4.7, 2.2 Hz), 9.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.63 (1H, br s).

融点 251-253°C

MASS 416 (MH<sup>+</sup>)

## 【0064】実施例5

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン  
 【化22】



ビペロニロイルクロリド369mgより実施例1と同様にして標記化合物466mgを黄色結晶として得た。

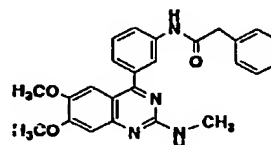
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.12 (1H, m), 6.06 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 1.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz), 7.83 (1H, br s), 7.97 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

融点 205-207°C

MASS 459 (MH<sup>+</sup>)

## 【0065】実施例6

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(フェニルアセチルアミノ)フェニル]キナゾリン  
 【化23】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-



ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン155mgおよびフェニルアセチルクロリド154mgより実施例1と同様にして標記化合物184mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.09 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.11 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, br s), 7.30-7.47 (7H, m), 7.60-7.68 (2H, m).

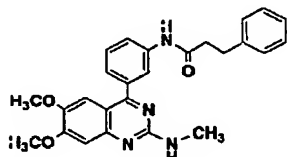
融点 175-177°C

MASS 429 (MH<sup>+</sup>)

【0066】実施例7

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3-フェニルプロパノイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化24】



3-フェニルプロパノイルクロリド169mgより実施例6と同様にして標記化合物176mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.85 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.11 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.12-7.32 (7H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 7.5, 5.4, 0.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 0.8, 0.4 Hz).

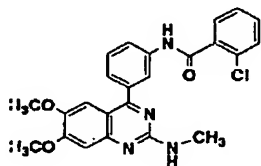
融点 180-182°C

MASS 443 (MH<sup>+</sup>)

【0067】実施例8

4-[3-(2-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化25】



2-クロロベンゾイルクロリド175mgより実施例6と同様にして標記化合物200mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.16 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.36-7.48 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 8.02 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, J = 0.8, 0.4 Hz).

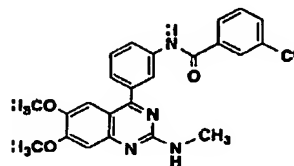
融点 197-199°C

MASS 449 (MH<sup>+</sup>)

【0068】実施例9

4-[3-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化26】



3-クロロベンゾイルクロリド175mgより実施例6と同様にして標記化合物200mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.49 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.50-7.57 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 7.97-8.02 (2H, m).

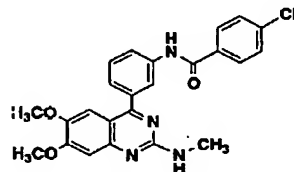
融点 124-126°C

MASS 449 (MH<sup>+</sup>)

【0069】実施例10

4-[3-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化27】



4-クロロベンゾイルクロリド175mgより実施例6と同様にして標記化合物217mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.74 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.43-7.47 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 7.2, 2.2, 1.8 Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 8.04 (1H, br s), 8.07 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz).

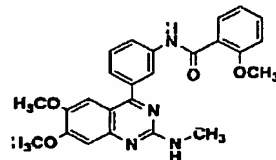
融点 193-195°C

MASS 449 (MH<sup>+</sup>)

【0070】実施例11

6,7-ジメトキシ-4-[3-(2-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化28】



2-メトキシベンゾイルクロリド171mgより実施例6と同様にして標記化合物178mgを淡黄色結晶として得た。

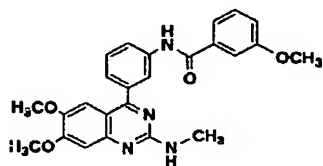
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.17 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, ddd, J = 8.0, 7.2, 0.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.44-7.55 (3H, m), 7.86 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.0, 1.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 9.92 (1H, br s).

融点 194-196°C

MASS 445 (MH<sup>+</sup>)

【0071】実施例12

6,7-ジメトキシ-4-[3-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキノゾリン  
【化29】



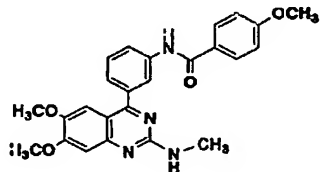
3-メトキシベンゾイルクロリド171mgより実施例6と同様にして標記化合物187mgを淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.24 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.4 Hz), 7.95 (1H, br s), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz).

融点 193-195°C

MASS 445 (MH<sup>+</sup>)

【0072】実施例13

6,7-ジメトキシ-4-[3-(4-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキノゾリン  
【化30】



4-メトキシベンゾイルクロリド171mgより実施例6と同様にして標記化合物178mgを淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.14 (1H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.48 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.83-7.88 (2H, m), 7.90 (1H, br s), 7.97 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

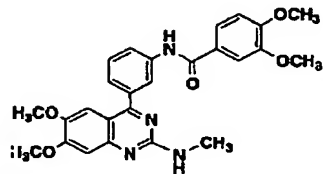
融点 219-221°C

MASS 445 (MH<sup>+</sup>)

【0073】実施例14

6,7-ジメトキシ-4-[3-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキノゾリン

【化31】



3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド201mgより実施例6と同様にして標記化合物178mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.82 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.92 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

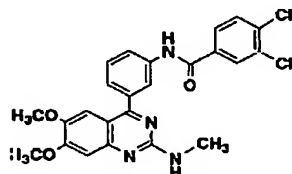
融点 128-130°C

MASS 475 (MH<sup>+</sup>)

【0074】実施例15

4-[3-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキノゾリン

【化32】



3,4-ジクロロベンゾイルクロリド210mgより実施例6と同様にして標記化合物183mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.68 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.51-7.59 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.96-8.02 (3H, m).

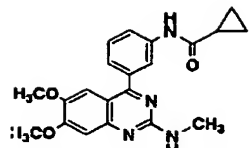
融点 134-136°C

MASS 483 (MH<sup>+</sup>)

【0075】実施例16

4-(3-シクロプロパノイルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキノゾリン

【化33】



シクロプロパンカルボニルクロリド105mgより実施例6と同様にして標記化合物152mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84-0.90 (2H, m), 1.08-1.12 (2H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.83 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.12 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.40-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0, 1.4 Hz).

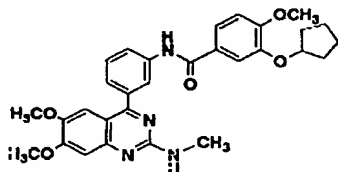
融点 205-207°C

MASS 379 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0076】実施例17

4-[3-(3-シクロペンチロキシ-4-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化34】



3-シクロペンチロキシ-4-メトキシベンゾイルクロリド255mgより実施例6と同様にして標記化合物202mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.57-1.67 (2H, m), 1.80-2.05 (6H, m), 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.88 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.90 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

融点 129-131°C

MASS 529 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0077】実施例18

4-[3-(3-クロロ-4-メトキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化35】



3-クロロ-4-メトキシベンゾイルクロリド205mgより実施例6と同様にして標記化合物152mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.32 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.48-7.56 (2H, m), 7.74-7.85 (2H, m), 7.90-7.93 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

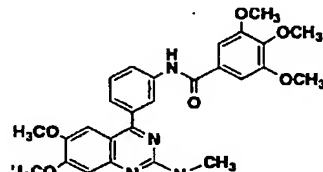
融点 130-132°C

MASS 479 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0078】実施例19

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化36】



3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド231mgより実施例6と同様にして標記化合物173mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.86 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (6H, s), 4.03 (3H, s), 5.24 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.09 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.90-7.94 (2H, m).

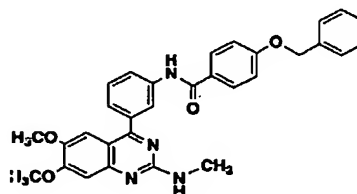
融点 122-124°C

MASS 505 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0079】実施例20

4-[3-(4-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化37】



4-ベンジロキシベンゾイルクロリドより実施例1と同様にして標記化合物516mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.12-5.16 (3H, m), 7.04-7.09 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.32-7.46 (5H, m), 7.49 (1H, ddd, J = 7.6, 1.4, 1.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.8, 7.6 Hz), 7.77 (1H, ddd, J = 7.8, 1.8, 1.4 Hz), 7.83-7.88 (3H, m), 7.98 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz).

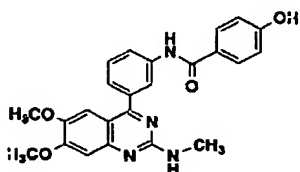
融点 110-112°C

MASS 521 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0080】実施例21

6,7-ジメトキシ-4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化38】



実施例20で得た4-[3-(4-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン388mg、10%パラジウム-カーボン粉末(含水晶)200mgを酢酸エチル10ml及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶媒に懸濁し、容器内を水素置換した後、常圧、室温で3日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮後、粗生成物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物278mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.19 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.43-7.54 (2H, m), 7.69-7.84 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J = 0.8, 0.4 Hz).

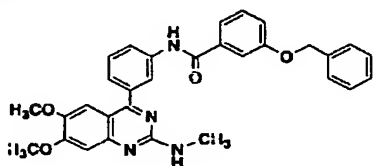
融点 178-180°C

MASS 431 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0081】実施例22

4-[3-(3-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化39】



3-ベンジロキシベンゾイルクロリドより実施例1と同

様にして標記化合物518mgを淡黄色結晶として得た。

融点 110-112°C

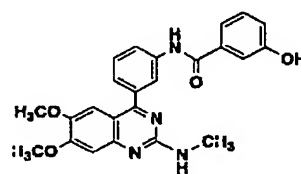
MASS 521 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.31 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, ddd, J = 6.5, 2.8, 2.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.47 (7H, m), 7.49-7.57 (3H, m), 7.77 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz), 7.91 (1H, br s), 8.01 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

#### 【0082】実施例23

6,7-ジメトキシ-4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化40】



実施例22で得た4-[3-(3-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン448mgより実施例21と同様にして標記化合物220mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.90 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.96-7.03 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.39-7.46 (4H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 7.6 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 8.2, 2.0, 1.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 9.76 (1H, s), 10.37 (1H, s).

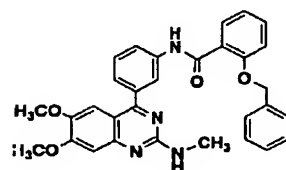
融点 265-267°C

MASS 431 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0083】実施例24

4-[3-(2-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化41】



2-ベンジロキシベンゾイルクロリドより実施例1と同様にして標記化合物500mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.15 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.79 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.13 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.13-7.21 (2H, m), 7.23-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, ddd, J =

7.7, 1.4, 1.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.46-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 1.8 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 7.9, 1.4, 1.8 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 10.15 (1H, br s).

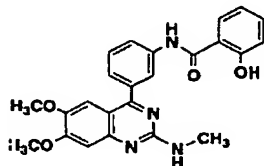
融点 192-194°C

MASS 521 (MH<sup>+</sup>)

【0084】実施例25

6,7-ジメトキシ-4-[3-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化42】



実施例24で得た4-[3-(2-ベンジロキシベンゾイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン388mgより実施例21と同様にして標記化合物278mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.75 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.95-7.08 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.42-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.81 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 2.0, 1.6 Hz), 10.57 (1H, s), 11.72 (1H, br s).

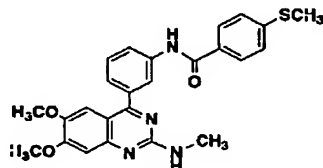
融点 212-214°C

MASS 431 (MH<sup>+</sup>)

【0085】実施例26

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-メチルチオベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化43】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン930mgおよび4-メチルチオベンゾイルクロリドより実施例1と同様にして標記化合物1.23gを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53 (3H, s), 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.12 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.30-7.34 (2H, m), 7.49 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.76-7.82 (3H, m), 7.90 (1H, br s), 7.98 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz).

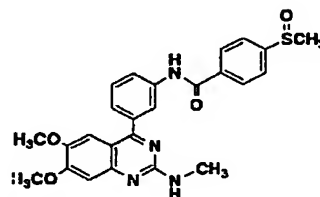
融点 209-211°C

MASS 461 (MH<sup>+</sup>)

【0086】実施例27

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-メチルスルフィニルベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化44】



実施例26で得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-メチルチオベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン460mgをクロロホルム1mlに溶解し、氷冷下で3-クロロ過安息香酸246mgをクロロホルム1mlに溶かした溶液を滴下した。滴下終了後、さらに0°Cで15分間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:20)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物253mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 (3H, s), 3.11 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.16 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.50-7.59 (2H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.85 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.4 Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz), 8.51 (1H, br s).

融点 246-248°C

MASS 477 (MH<sup>+</sup>)

【0087】実施例28

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化45】



実施例26より得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-メチルチオベンゾイルアミノ)フェニル]キナゾリン230mgより実施例27と同様にして標記化合物124mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.09 (3H, s), 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.13

(1H, m), 7.08 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.53-7.59 (2H, m), 7.85 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 1.4 Hz), 8.02-8.11 (6H, m).

融点 277-279°C

MASS 493 (MH<sup>+</sup>)

【0088】実施例29

4-[3-(6-クロロニコチノイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化46】



6-クロロニコチン酸965mgを塩化チオニルによりクロル化して得られた6-クロロニコチノイルクロリドから実施例26と同様にして標記化合物1.44gを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.86 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.13 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 0.8 Hz), 7.51-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, ddd, J = 7.9, 2.0, 1.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz), 8.03 (1H, br s), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 2.6, 0.8).

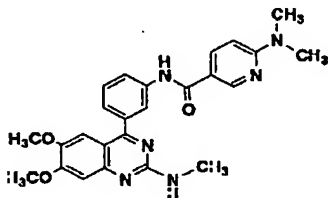
融点 157-159°C

MASS 450 (MH<sup>+</sup>)

【0089】実施例30

6,7-ジメトキシ-4-[3-(6-ジメチルアミノニコチノイルアミノ)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化47】



実施例29で得た4-[3-(6-クロロニコチノイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン225mg、ジメチルアミン塩酸塩122mg及びトリエチルアミン304mgをイソプロパノール5ml及びテトラヒドロフラン5mlの混合溶媒に懸濁し、封管中130°Cで18時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下除去し、粗生成物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:3）で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物185mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.17 (6H, s), 3.87 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.14 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 8.9, 0.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.75-7.79 (2H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.70 (1H, dd, J = 2.6, 0.6 Hz).

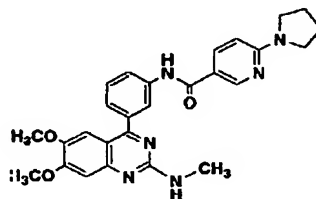
融点 149-151°C

MASS 459 (MH<sup>+</sup>)

【0090】実施例31

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(6-ピロリジノニコチノイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化48】



ピロリジン167mgより実施例30と同様にして標記化合物183mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.01-2.08 (4H, m), 3.11 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.47-3.57 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.16 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 8.9, 0.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, ddd, J = 7.7, 1.4, 1.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.93-7.97 (2H, m), 8.69 (1H, dd, J = 2.3, 0.6 Hz).

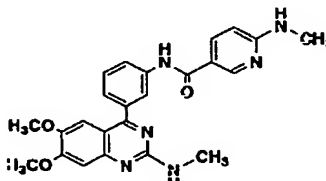
融点 239-241°C

MASS 485 (MH<sup>+</sup>)

【0091】実施例32

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(6-メチルアミノニコチノイルアミノ)フェニル]キナゾリン

【化49】



40%メチルアミンメタノール溶液5mlより実施例30と同様にして標記化合物162mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.99 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.03

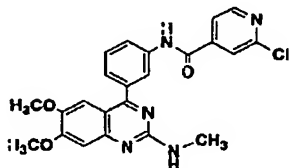
(3H, s), 5.00 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J = 8.8, 0.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.44-7.56 (2H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 8.64 (1H, dd, J = 2.2, 0.4 Hz).

融点 193-195°C

MASS 445 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0092】実施例33

4-[3-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン  
【化50】



2-クロロイソニコチン酸946mgを塩化チオニルによりクロル化して得られた2-クロロイソニコチノイルクロリドより実施例26と同様にして標記化合物1.07gを淡黄色結晶として得た。

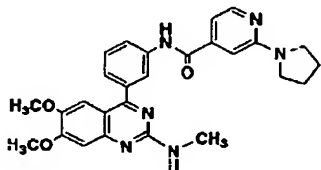
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.12 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.55-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 5.1, 1.4 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz), 8.07 (1H, br s), 8.56 (1H, dd, J = 5.1, 0.7 Hz).

融点 151-153°C

MASS 450 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0093】実施例34

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(2-ピロリジノイソニコチノイルアミノ)フェニル]キナゾリン  
【化51】



実施例33で得た4-[3-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン225mg及びピロリジン5mlから実施例30と同様にして標記化合物120mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.07 (4H, m), 3.11 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.47-3.54 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.13 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 1.5, 0.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.49-7.57 (2H, m), 7.80 (1H,

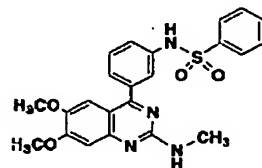
ddd, J = 7.7, 2.0, 1.4 Hz), 7.96-8.00 (2H, m), 8.27 (1H, dd, J = 5.3, 0.8 Hz).

融点 135-137°C

MASS 485 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0094】実施例35

4-(3-ベンゼンスルホンアミドフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン  
【化52】



ベンゼンスルホンクロリドより実施例1と同様にして標記化合物295mgを淡黄色結晶として得た。

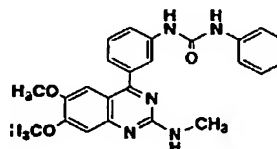
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.11 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.79 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.43 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 7.4, 2.4, 1.1 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.78-7.82 (2H, m).

融点 230-232°C

MASS 451 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0095】実施例36

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3-フェニルウレイド)フェニル]キナゾリン  
【化53】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン310mg及びベンゼンイソシアネート131mgをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で3回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶し標記化合物374mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.16 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.31-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 7.7 Hz), 7.56-7.60 (2H, m).

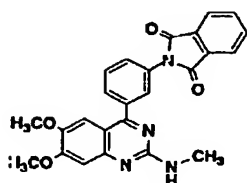
融点 218-220°C

MASS 430 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0096】実施例37

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3-フ

タリミドフェニル)キナゾリン  
【化54】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン155mg及びN-カルボエトキシフタルイミド110mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、60℃で18時間攪拌した。ジソプロピルエーテル10mlを加え、析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフラン-ジソプロピルエーテルで洗浄後、風乾し標記化合物191mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.90 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.66 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 1.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz), 7.81 (1H, ddd, J = 7.8, 1.4, 1.4 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m).

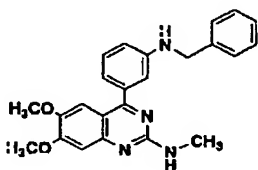
融点 280-282℃

MASS 441 (MH<sup>+</sup>)

【0097】実施例38

4-(3-ベンジルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化55】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン310mg、ベンジルブロミド85.5mg及び炭酸カリウム138mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で5回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物110mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.76 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.22 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 4.6 Hz), 5.16 (1H, m), 6.76 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 0.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 1.6 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 8.6, 1.6, 0.8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.25-7.42 (6H, m).

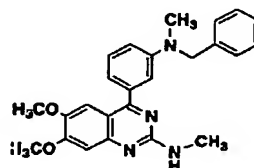
融点 146-148℃

MASS 401 (MH<sup>+</sup>)

【0098】実施例39

4-[3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化56】



実施例38で得た4-(3-ベンジルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン100mg及びヨウ化メチル71.0mgより実施例38と同様にして標記化合物35.0mgを淡黄色油状物として得た。

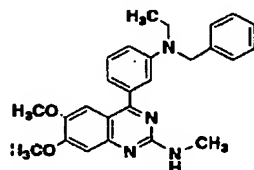
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07 (3H, s), 3.11 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.74 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.16 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, J = 8.4, 2.4, 0.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.2, 0.5 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.21-7.37 (6H, m).

MASS 415 (MH<sup>+</sup>)

【0099】実施例40

4-[3-(N-ベンジル-N-エチルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化57】



ヨウ化エチル78.0mgより実施例39と同様にして標記化合物28.0mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.09 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.75 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.12 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, J = 8.4, 2.2, 0.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.2, 0.5 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.2, 1.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.20-7.34 (6H, m).

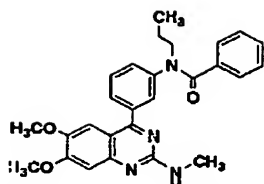
MASS 429 (MH<sup>+</sup>)

【0100】実施例41

4-[3-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化58】





実施例38で得た4-(3-ベンジルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン200mgおよび1-ヨウ化プロピル170mgより実施例38と同様にして標記化合物66.0mgを淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71 (2H, m), 3.09 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.52 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.74 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.12 (1H, m), 6.78 (1H, ddd, J = 8.4, 1.7, 0.7 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 7.6, 0.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.5, 1.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.20-7.34 (6H, m).

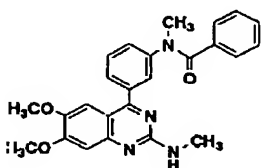
融点 75-77°C

MASS 443 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0101】実施例42

4-[3-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)フェニル]-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン

【化59】



実施例1で得た4-(3-ベンゾイルアミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン207mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、-70°Cで1.5Mリチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液0.667mlを滴下した。滴下終了後-70°Cで30分間攪拌した後ヨウ化メチル284mgを加え室温に昇温し、さらに1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物75mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.55 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.11 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.13-7.28 (4H, m), 7.35-7.40 (3H, m), 7.46-7.50 (2H, m).

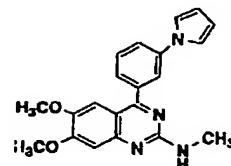
融点 198-200°C

MASS 429 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0102】実施例43

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(

(1-ピロリル)フェニル]キナゾリン  
 【化60】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン310mg及び2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン132mgを酢酸1mlに溶解し、15分間加熱還流した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水で3回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物179mgを黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.12 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.17 (1H, m), 6.38 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.08 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.16 (2H, t, J = 2.2 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.8, 1.4 Hz).

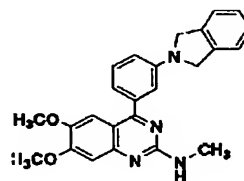
融点 199-201°C

MASS 361 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0103】実施例44

6,7-ジメトキシ-4-[3-(2-イソインドリル)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化61】



製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン827mg、α,α'-ジプロモ-ο-キシレン705mg及び炭酸カリウム738mgをN,N-ジメチルホルムアミド30mlに溶解し、60°Cで15時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で5回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物613mgを黄色結晶として得た。

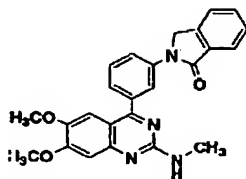
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.82 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.72 (4H, s), 5.16 (1H, m), 6.82 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 0.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.4, 1.6 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 7.6, 1.6, 0.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29-7.38 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz).

融点 194-196°C

MASS 413 (MH<sup>+</sup>)

## 【0104】実施例45

6,7-ジメトキシ-4-[3-(1-オキソ-2-イソインドリル)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン  
 【化62】



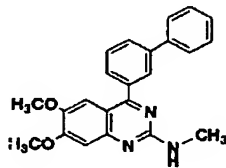
製造例7で得た4-(3-アミノフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン155mg、フタリクカルバルデヒド67mg及び酢酸5mgをクロロホルム1mlに溶解し、50°Cで1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:3）で精製分離した。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し標記化合物50.0mgを黄色結晶として得た。  
 1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.87 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.93 (2H, s), 5.18 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.49-7.57 (3H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.94 (1H, ddd, J = 7.4, 2.0, 1.0 Hz), 8.06 (1H, ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 2.0, 1.4 Hz).

融点 230-232°C

MASS 427 (MH<sup>+</sup>)

## 【0105】実施例46

4-(3-ビフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン  
 【化63】



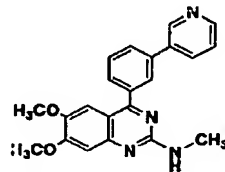
製造例2で得た4-(3-ビフェニル)-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン900mg及び40%メチルアミンメタノール溶液10mlより製造例8と同様にして標記化合物808mgを淡黄色結晶として得た。  
 1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.58 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (2H, m), 7.67 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.93 (1H, t, J = 1.6 Hz).

融点 183-185°C

MASS 372 (MH<sup>+</sup>)

## 【0106】実施例47

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3-(3-ピリジル)フェニル)キナゾリン  
 【化64】



製造例8で得た4-(3-プロモフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン250mg、3-ピリジルジエチルボラン150mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム50mg、テトラブチルアンモニウムブロミド50mg及び水酸化カリウム120mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、4時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール=30:1）で精製分離した。ヘキサン-クロロホルムから再結晶し標記化合物210mgを淡黄色結晶として得た。

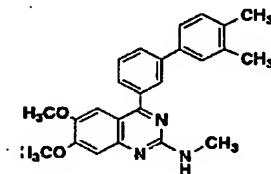
1H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.13 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72-7.76 (2H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.62 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz).

融点 186-188°C

MASS 373 (MH<sup>+</sup>)

## 【0107】実施例48

6,7-ジメトキシ-4-(3',4'-ジメチル-3-ビフェニル)-2-メチルアミノキナゾリン  
 【化65】



製造例8で得た4-(3-プロモフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン250mg、4-プロモ-オ-キシレンよりJ. Org. Chem., 56, 3763 (1991)の方法に従い得た1,2-ジメチル-4-フェニルボロン酸200mg及びテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム50mgをトルエン20ml、メタノール5ml及び2M炭酸ナトリウム水溶液10mlの混合溶媒に懸濁し、80°Cで8時間攪拌した。有機層を分取し水で2回及び飽和

食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製分離した。ヘキサノージイソプロピルエーテルから再結晶し標記化合物186mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.63 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.90 (1H, t, J = 1.6 Hz).

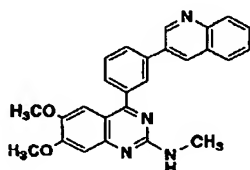
融点 149-151°C

MASS 400 (MH<sup>+</sup>)

【0108】実施例49

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(3-キノリル)フェニル]キナゾリン

【化66】



製造例8で得た4-(3-ブロモフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン250mg、3-ブロモキノリンよりHeterocycles, 22, 2471 (1984)の方法に従い得た3-キノリルジエチルボラン300mg、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム50mg、テトラブチルアンモニウムブロミド50mg及び水酸化カリウム120mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、6時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、水で2回及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝30：1）で精製分離した。ヘキサノクロロホルムから再結晶し標記化合物236mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.15 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.83 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.16 (1H, br s), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.70 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.25 (1H, d, J = 2.4 Hz).

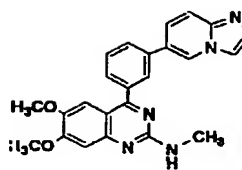
融点 218-220°C

MASS 423 (MH<sup>+</sup>)

【0109】実施例50

6,7-ジメトキシ-4-[3-(イミダゾ[1,2-α]ピリジン-6-イル)フェニル]-2-メチルアミノキナゾリン

【化67】



6-ブロモイミダゾ[1,2-α]ピリジンよりHeterocycles, 22, 2471 (1984)の方法に従い得たイミダゾ[1,2-α]ピリジン-6-イルジエチルボラン250mgより実施例49と同様にして標記化合物176mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.15 (1H, br s), 7.10 (2H, s), 7.49 (1H, dd, J = 5.4, 1.8 Hz), 7.62-7.74 (6H, m), 7.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.6, 0.8 Hz).

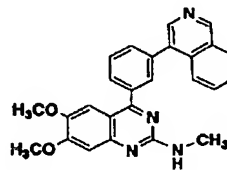
融点 237-239°C

MASS 412 (MH<sup>+</sup>)

【0110】実施例51

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(4-イソキノリル)フェニル]キナゾリン

【化68】



4-ブロモイソキノリンよりHeterocycles, 22, 2471 (1984)の方法に従い得た4-イソキノリルジエチルボラン250mgより実施例49と同様にして標記化合物147mgを黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.13 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.63-7.73 (4H, m), 7.83 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.56 (1H, s), 9.29 (1H, s).

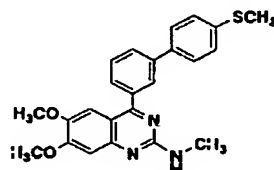
融点 181-183°C

MASS 423 (MH<sup>+</sup>)

【0111】実施例52

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(4'-メチルチオ-3-ビフェニル)キナゾリン

【化69】



製造例8で得た4-(3-ブロモフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノキナゾリン750mgおよび4-ブロモチオアニソールよりJ. Org. Chem., 56, 3763

(1991)の方法に従い得た4-メチルチオフェニルボロン酸450mgより実施例48と同様にして標記化合物523mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.90 (1H, t, J = 1.6 Hz).

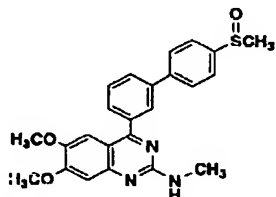
融点 140-142°C

MASS 418 (MH<sup>+</sup>)

【0112】実施例53

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(4'-メチルスルフィニル-3-ビフェニル)キナゾリン

【化70】



実施例52で得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(4'-メチルチオ-3-ビフェニル)キナゾリン250mgより実施例27と同様にして標記化合物139mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (3H, s), 3.13 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.17 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, t, J = 1.6 Hz).

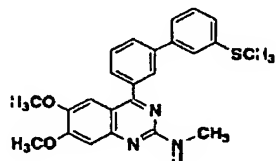
融点 153-155°C

MASS 434 (MH<sup>+</sup>)

【0113】実施例54

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3'-メチルチオ-3-ビフェニル)キナゾリン

【化71】



3-ブロモチオアニソールよりJ. Org. Chem., 56, 376

3 (1991)の方法に従い得た3-メチルチオフェニルボロン酸450mgより実施例52と同様にして標記化合物485mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.15 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.90 (1H, t, J = 1.6 Hz).

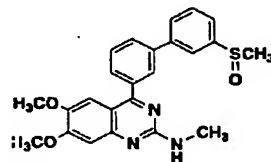
融点 195-197°C

MASS 418 (MH<sup>+</sup>)

【0114】実施例55

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3'-メチルスルフィニル-3-ビフェニル)キナゾリン

【化72】



実施例54で得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3'-メチルチオ-3-ビフェニル)キナゾリン250mgより実施例27と同様にして標記化合物145mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.15 (1H, br s), 7.09 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.61-7.65 (3H, m), 7.71 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.77-7.80 (2H, m), 7.95-7.97 (2H, m).

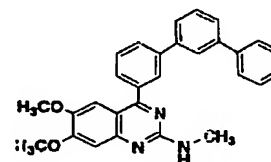
融点 163-165°C

MASS 434 (MH<sup>+</sup>)

【0115】実施例56

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-(3'-フェニル-3-ビフェニル)キナゾリン

【化73】



3-ビフェニルボロン酸200mgより実施例48と同様にして標記化合物202mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.16 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.59-7.65 (5H,

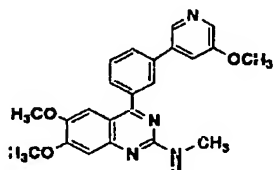
m), 7.69 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.81 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.86 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.98 (1H, t, J = 1.6 Hz).

融点 193-195°C

MASS 448 (MH<sup>+</sup>)

【0116】実施例57

6,7-ジメトキシ-4-[3-(5-メトキシ-3-ピリジル)フェニル]-2-メチルアミノキノゾリン  
【化74】



3-ブロモ-5-メトキシピリジンよりHeterocycles, 22, 2471 (1984)の方法に従い得た3-メトキシピリジン-5-イルジエチルボラン250mgより実施例49と同様にして標記化合物206mgを淡黄色結晶として得た。

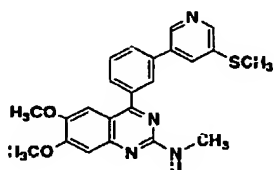
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.14 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.14 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 2.8, 1.8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.8 Hz).

融点 225-227°C

MASS 403 (MH<sup>+</sup>)

【0117】実施例58

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(5-メチルチオ-3-ピリジル)フェニル]キノゾリン  
【化75】



3-ブロモ-5-メチルチオピリジンよりHeterocycles, 22, 2471 (1984)の方法に従い得た3-メチルチオピリジン-5-イルジエチルボラン550mgより実施例52と同様にして標記化合物440mgを淡黄色結晶として得た。

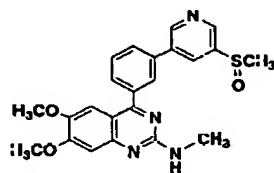
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.56 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.15 (1H, br s), 7.10 (2H, s), 7.65 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.71-7.75 (2H, m), 7.79 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.90 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.2 Hz).

融点 184-186°C

MASS 419 (MH<sup>+</sup>)

【0118】実施例59

6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(5-メチルスルフィニル-3-ピリジル)フェニル]キノゾリン  
【化76】



実施例58で得た6,7-ジメトキシ-2-メチルアミノ-4-[3-(5-メチルチオ-3-ピリジル)フェニル]キノゾリン250mgより実施例27と同様にして標記化合物124mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86 (3H, s), 3.14 (3H, d, J = 5.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.16 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.68 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.35 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.0 Hz).

融点 208-210°C

MASS 435 (MH<sup>+</sup>)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/505

識別記号

ABJ

ACD

ADA

ADP

ADT

ADZ

AED

F I

A61K 31/505

ABJ

ACD

ADA

ADP

ADT

ADZ

AED

( 3 0 )

特開平 1 1 - 2 0 9 3 5 0

C 0 7 D 401/10	2 3 9
401/12	2 3 9
403/10	2 0 7
	2 0 9
405/12	2 3 9
471/04	1 0 5

C 0 7 D 401/10	2 3 9
401/12	2 3 9
403/10	2 0 7
	2 0 9
405/12	2 3 9
471/04	1 0 5 E